

Презабалін у лікуванні болю: фармакологія та клінічні докази

Нейропатичний біль – це особливий тип болю, спричинений ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи. У більшості випадків йдеться про хронічний виснажливий біль, резистентний до терапії звичайними анальгетиками, що пояснюється особливостями його патогенезу. Препаратом вибору в лікуванні нейропатичного болю є прегабалін, який ефективно впливає на основні патогенетичні ланки нейропатичного болю та має вагомий доказову базу ефективності.

Презабалін є похідним гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), позбавленим ефектів ГАМК-ергічної модуляції. Механізм дії цього препарату забезпечується його здатністю зв'язуватися з допоміжними $\alpha 2\delta$ -субодиницями потенціалзалежних кальцієвих каналів нейронів, що має наслідком зменшення надходження іонів Ca^{2+} в пресинаптичні закінчення нейронів і, як результат, гальмування виходу збуджувальних нейромедіаторів (глутамату, норадреналіну, субстанції Р) у синаптичну щілину. Таким чином відбувається уповільнення проведення нервового імпульсу на наступний нейрон, чим і зумовлені анальгетичні та протисудомні властивості презабаліну.

За будовою та механізмом дії презабалін подібний до свого попередника габапентину, втім, їхні характеристики істотно відрізняються.

Зазвичай презабалін демонструє більш виражену анальгетичну ефективність, аніж габапентин, через більшу спорідненість з $\alpha 2\delta$ -субодиницями потенціалзалежних кальцієвих каналів на мембранах нейронів. Презабалін має кращу біодоступність при пероральному прийомі – близько 90% незалежно від дози – порівняно з 30–60% у габапентину. Унаслідок відмінностей механізму всмоктування в шлунково-кишковому тракту презабалін характеризується лінійною залежністю максимальної концентрації в плазмі крові від прийнятої дози. Тому ефект презабаліну порівняно з габапентином настає швидше (протягом 1 та 3 год відповідно). Ці фармакологічні особливості надають презабаліну цілу низку клінічних переваг: його можна приймати незалежно від їди, немає необхідності в тривалому підборі дози, досить зручна кратність застосування (двічі на добу).

Презабалін не зв'язується з білками плазми крові, не метаболізується в печінці тому має низький ризик потенційних взаємодій з іншими лікарськими засобами.

Зареєстровані показання до застосування презабаліну в лікуванні болю

Презабалін схвалений Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для використання з метою лікування периферичного нейропатичного болю, генералізованого тривожного розладу та як доповнення до терапії епілепсії. Утім, сьогодні основним показанням до застосування презабаліну є лікування нейропатичного болю при ушкодженнях і захворюваннях тих чи інших структур нервової системи. Ефективність презабаліну при нейропатичному болю полягає в пригніченні сенситизації центральної нервової системи (ЦНС) до больових стимулів. Саме феномен сенситизації зумовлює рециркуляцію збудження ноцицептивними шляхами, внаслідок чого больове відчуття набуває самостійного характеру навіть у разі усунення дії провокувального фактора. Власне, цим нейропатичний біль принципово відрізняється від ноцицептивного.

Блокуючи $\alpha 2\delta$ -субодиниці потенціалзалежних кальцієвих каналів на мембранах нейронів у структурах ЦНС, які залучені до оброблення больових сигналів із периферії (задні роги спинного мозку, дорзальний шов, мигдалеподібне тіло та ін.), презабалін запобігає надходженню в клітини іонів кальцію й вивільненню нейротрансмітерів збудження – глутамату, норадреналіну, серотоніну, дофаміну, субстанції Р. Завдяки цьому припиняється циркуляція больового сигналу в структурах ЦНС.

Презабалін демонструє високу ефективність у лікуванні нейропатичного болю незалежно від його тривалості. Наразі препарат успішно застосовують при таких типах нейропатичного болю, як фіброміалгія, діабетична периферична нейропатія, постгерпетична невралгія (ушкодження нерва після оперізувального лишая) та нейропатичний біль, пов'язаний з ушкодженням спинного мозку. Розглянемо ці нозології докладніше.

Фіброміалгія

Фіброміалгія є поширеною причиною м'язово-скелетного болю без встановленої причини (ідіопатичний біль). У загальній популяції вона трапляється в 4% жінок і 0,01% чоловіків. Фіброміалгія в разі деяких периферичних больових станів виникає внаслідок посиленої ноцицептивної імпульсації та розвитку ЦНС-опосередкованих симптомів, пов'язаних зі сном/утомою, погіршенням настрою та пам'яті. Вторинна фіброміалгія може розвинути в тому випадку, коли захворювання спричиняє постійну активацію ноцицептора.

Лікувальні втручання включають немедикаментозний і фармакологічний підходи, які часто поєднують для досягнення кращого ефекту. Медикаментозна терапія охоплює широкий спектр фармакологічних засобів, включно з опіоїдами, канабіноїдами, трициклічними антидепресантами, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та габапентиноїдами.

Презабалін у разі фіброміалгії рекомендується застосовувати, починаючи з дози в межах від 25 до 50 мг/добу та поступово збільшуючи до максимальної – від 300 до 450 мг/добу. Нещодавній огляд, у якому вивчалися клінічні дані багатьох досліджень, виявив значне зменшення помірного та сильного болю, асоційованого з фіброміалгією, на тлі застосування презабаліну в дозах від 300 до 600 мг порівняно з плацебо (Derry et al., 2016).

Діабетична периферична нейропатія

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) є найпоширенішим ускладненням при цукровому діабеті 2 типу, що виникає внаслідок ураження нервів, спричиненого тривалим підвищенням рівня глюкози крові. Симптоми зазвичай з'являються спочатку на нижніх кінцівках (стопах і гомілкках), дещо пізніше можуть виникнути й на верхніх кінцівках. Здебільшого ДПН проявляється у вигляді оніміння, поколювання, печіння, різкого болю, втрати рівноваги.

Подібно до фіброміалгії, для лікування симптомів ДПН зазвичай використовують трициклічні антидепресанти, опіоїди, габапентин і презабалін. За даними деяких авторів, презабалін у дозі від 300 до 600 мг значно знижує вираженість болю у пацієнтів із ДПН (Juhn et al., 2015). Однак потрібно кілька днів, щоб презабалін продемонстрував необхідні антиноцицептивні ефекти у пацієнтів із ДПН, оскільки пролонгований механізм дії реалізується переважно за рахунок зниження вмісту проноцицептивних білків та/або синаптичної пластичності (Freeman et al., 2008; Bauer et al., 2010).

Постгерпетична невралгія

Вірус *varicellar zoster* є збудником вітряної віспи. При цьому повторна активація вірусу, що може відбутися навіть через багато років після перенесеного захворювання, призводить до розвитку оперізувального герпесу/лишаю, що проявляється больючими висипами. На активність вірусу можна впливати противірусними засобами (наприклад, ацикловіром), натомість постгерпетична невралгія здатна зберігатися місяцями і навіть роками після нападу оперізувального герпесу, причому й за відсутності постійного висипу. Тривалий біль є наслідком ушкодження нервових волокон у результаті запальної реакції, котра супроводжує реактивацію вірусу. Біль може бути постійним або переривчастим, виникати без подразника чи за типом гіпералгезії.

Як і в разі інших нейропатичних больових розладів, для лікування герпетичної невралгії зазвичай використовують трициклічні антидепресанти. Препаратами першого вибору в цьому випадку є габапентиноїди.

Презабалін, який рекомендується приймати в щоденній дозі від 150 до 600 мг, стабільно знижує вираженість болю у пацієнтів з постгерпетичною невралгією. Досить

потужним засобом у боротьбі з постгерпетичною невралгією є поєднання презабаліну з місцевим лідокаїном (5% пластр). Така комбінація дає змогу досягти вираженого знеболювального ефекту в тих пацієнтів, які не відповіли на інші препарати.

Нейропатичний біль, пов'язаний із травмою спинного мозку

Після травми спинного мозку виникає руховий і сенсорний дефіцит. Часто ці порушення супроводжуються ноцицептивним або нейропатичним болем, про що повідомляють близько двох третин пацієнтів. Джерелом нейропатичного болю може бути місце самої травми спинного мозку чи патофізіологічні зміни нейронів, які забезпечують трансдукцію больової імпульсації.

Презабалін у дозі 150–600 мг/добу ефективний у лікуванні нейропатичного болю, пов'язаного з травмою спинного мозку. Крім того, препарат покращує сон, загальний стан і зменшує тривожність у цієї категорії пацієнтів.

Цікаво, що в експериментальних роботах презабалін сприяв регенерації кортикоспінальних аксонів у мишей після ушкодження спинного мозку. Можливо, ця властивість презабаліну допоможе у відновленні пацієнтів із травмою спинного мозку.

Застосування презабаліну off-label

Поряд із терапією нейропатичного болю презабалін часто застосовують із метою лікування й інших больових синдромів.

Мігрень

Механізми розвитку мігрені вивчені недостатньо. Певну роль у її формуванні відіграє поширена деполаризація, розвитку котрої можна запобігти шляхом блокади синаптичної передачі. Презабалін продемонстрував обнадійливі ранні клінічні результати в лікуванні мігренозних головних болів (Calandre et al., 2010; Pizzolato et al., 2011; Bakhshandeh Bali et al., 2015). Дослідники вважають, що презабалін може бути перспективним у лікуванні хронічної мігрені (частота епізодів головного болю ≥ 15 на місяць).

Незважаючи на перспективні результати, необхідні подальші клінічні випробування для встановлення остаточної ролі презабаліну в терапії мігрені.

Періопераційна профілактика післяопераційного болю

Дослідження за участю людей продемонстрували, що одноразове застосування презабаліну в дозі 75–150 мг перед оперативним втручанням є ефективною стратегією зниження післяопераційного болю, зокрема при виконанні ортопедичних операцій, септопластики, тиреоїдектомії, гістеректомії. Проте наявність таких перемінних, як ступінь інвазії, тривалість післяопераційного спостереження та низька статистична потужність, поки що не дають змоги провести метааналіз цих досліджень й отримати узагальнені результати.

Вісцеральний біль

Вісцеральний біль, зокрема пов'язаний із синдромом подразненого кишечника, є важливою клінічною проблемою. Ситуація ускладнюється відсутністю ефективних методів його лікування. Презабалін продемонстрував здатність знижувати спричинену опіоїдами вісцеральну гіперчутливість на моделі мишей, тому цей препарат може виявитися ефективним у терапії вісцерального болю.

Прегадол – презабалін вітчизняного виробництва

Сьогодні чи не основним фактором доступності лікування для українських пацієнтів є вартість препаратів. У такій ситуації перевагу слід віддавати якісним генерикам з оптимальним співвідношенням ціни та якості. Нещодавно на вітчизняному фармацевтичному ринку з'явився препарат Прегадол (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») із доведеною біоеквівалентністю оригінальному лікарському засобу. Зважаючи на значну різницю в ціні, Прегадол передбачувано зробить лікування болю доступним для широкого кола українських пацієнтів.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

Прегадол

Pregabalin

Звільниись від болю



- Доведена ефективність при лікуванні нейропатичного болю, генералізованого тривожного розладу та фіброміалгії
- Забезпечує зниження больового синдрому та покращення сну впродовж першого тижня лікування
- Володіє вираженим анксиолітичним ефектом



Коротка інформація про лікарський засіб Прегадол. Склад: 1 капсула містить прегабаліну 75 мг або 150 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Дитячий вік. Спосіб застосування та дози. Прегабалін призначати у дозі 150-600 мг /добу, розподіливши її на 2-3 прийоми. Лікарський засіб можна приймати незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями є запаморочення і сонливість. Можливе виникнення ейфоричного настрою, сплутаності свідомості, дратівливості, зниження лібідо, дезорієнтації, безсоння, підвищення апетиту, порушень зору, диспепсичних розладів, збільшення маси тіла. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції застосування. РП № UA/16387/01/01; № UA/16387/01/02 від 25.10.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ.

БХФЗ  **bcpp**

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру 17
Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40
www.bcpp.com.ua